

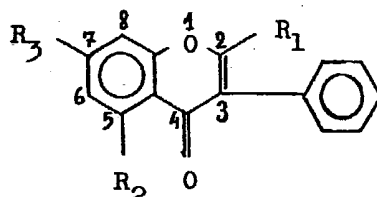
DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 27 juin 1972, à 15 h 26 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 5 du 1-2-1974.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 15/00//C 07 d 7/00.
- (71) Déposant : BLAISE Rolland et S.A. POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE, résidant en France.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Office Blétry.
- (54) Nouveaux dérivés isoflavoniques.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

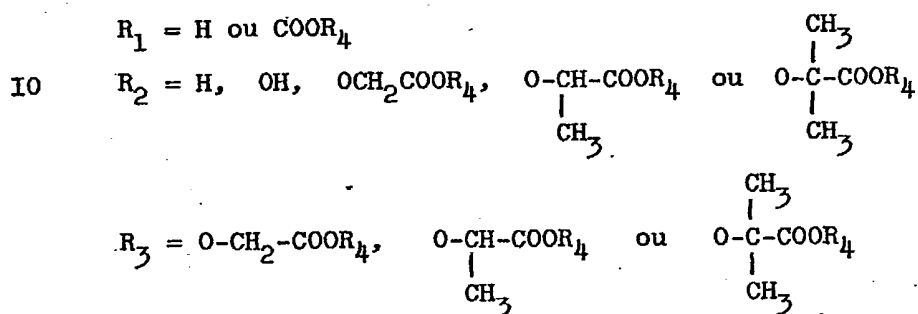
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés isoflavoniques sous forme d'acides et des esters et sels correspondants. Ces composés sont des facteurs pro-vitaminiques P ou C₂, utiles comme médicaments.

5 Ces nouveaux dérivés isoflavoniques répondent à la formule générale suivante :



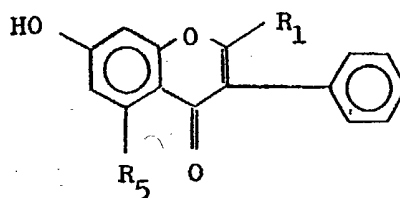
(I)

dans laquelle :



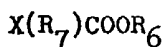
les R_4 identiques ou différents = H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , Na, K ou Li.

15 Pour préparer ces composés, on condense à chaud, dans un premier stade, une hydroxy-7 ou dihydroxy-5,7 isoflavone de formule :



(II)

dans laquelle $R_5 = \text{H ou OH}$
avec un ester α -halogéné de formule :



(III)

dans laquelle :

X = Cl ou Br

R₆ = CH₃, C₂H₅ ou C₃H₇

5 R₇ = -CH₂-, $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ CH_3 \end{array}$ ou $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ CH_3 \end{array}$

dans un solvant approprié (par exemple acétone, méthyléthylcétone, diméthylformamide et similaires), en présence d'un agent alcalin (par exemple carbonate de potassium, carbonate de sodium et similaires).

10 La température de réaction doit être inférieure à la température de décomposition du produit final désiré; sous cette réserve, elle peut être le point d'ébullition du solvant utilisé. Le temps de réaction est de quelques heures à quelques dizaines d'heures.

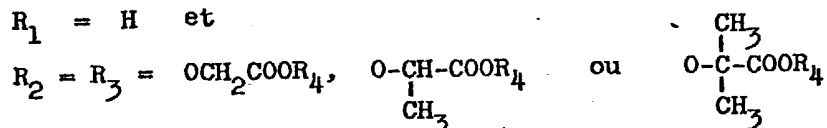
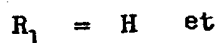
15 Suivant les conditions réactionnelles (température, solvant, nature et rapport molaire des réactifs, temps de réaction), la substitution a lieu soit en position 7, soit en positions 5 et 7 (voir les exemples). Il ne peut d'ailleurs y avoir substitution en positions 5 et 7 que si le composé de
20 départ II est une dihydroxy-5,7 isoflavone et si l'on fait réagir une mole de cette substance avec au moins 2 moles de l'autre réactif de départ, c'est-à-dire le composé de formule (III).

L'ester obtenu $\boxed{\text{I}}$ avec R₄ = CH₃, C₂H₅ ou C₃H₇
25 peut être hydrolysé au moyen d'un agent alcalin tel que la soude ou la potasse, dans un solvant approprié tel que le méthanol ou le mélange méthanol-eau, pour être transformé en sel alcalin. L'acidification du mélange réactionnel conduit à l'acide correspondant $\boxed{\text{I}}$ avec R₄ = H.

30 Par neutralisation d'une solution ou d'une suspension

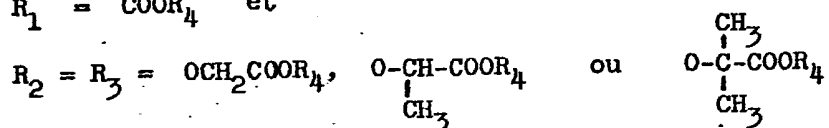
des acides ainsi obtenus dans des solvants tels que le méthanol ou l'eau, on aboutit facilement aux sels solubles correspondants I avec $R_4 = \text{Na}, \text{K}, \text{Li}$.

Il est également possible de préparer le composé de formule (I), dans laquelle :



avec $R_4 = \text{H}$, par hydrolyse et décarboxylation simultanée à chaud au moyen de la potasse aqueuse du composé de formule (I)

IO dans laquelle :



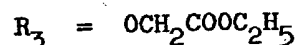
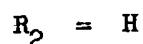
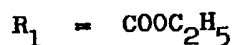
avec $R_4 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ou C_3H_7 , puis par acidification à froid du sel potassique formé.

15 Les exemples suivants illustrent le mode de préparation d'un certain nombre des composés suivant l'invention. Les pourcentages sont en poids.

Exemple 1

Ethoxycarbonyl-2 éthoxycarbonylméthoxy-7 isoflavone

20 Formule (I) avec :



On chauffe avec agitation pendant 5 heures sous

25 reflux :

40 g éthoxycarbonyl-2 hydroxy-7 isoflavone

26 g bromacétate d'éthyle

35,6 g carbonate de potassium anhydre

400 ml acétone sec

30

Le mélange est filtré pour séparer les sels minéraux insolubles.

L'acétone est évaporée sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu.

2190411

On obtient 48 g de produit de PF = 88°C.

Analyse élémentaire :

5	$C_{22}H_{20}O_7$	Calculé :	66,66	5,05
		% C	% H	
		Trouvé :	66,32	5,18

PM = 396

Exemple 2

Sel dipotassique de la carboxy-2 carboxyméthoxy-7 isoflavone
et acide correspondant

10 Formule (I) avec :

R_1 = COOK (et acide correspondant)

R_2 = H

R_3 = O-CH₂-COOK (et acide correspondant)

15 A une solution de 46 g de l'ester précédent dans 80 ml de méthanol, on ajoute, goutte à goutte, sous bonne agitation, 200 ml de potasse méthanolique à 10 %.

En refroidissant, le sel de potassium cristallise quantitativement.

Il est facilement soluble dans l'eau.

20 L'acide correspondant est précipité par acidification par HCl par exemple d'une solution de 42 g de sel de potassium dans 100 ml d'eau. Il est recristallisé dans le diméthylformamide.

PF = 280-285°C (avec décomposition)

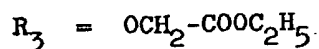
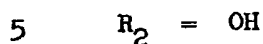
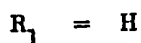
25 Analyse élémentaire :

$C_{18}H_{12}O_7$	Calculé :	63,53	3,53
	% C	% H	
	Trouvé :	63,28	3,41

PM = 340

Exemple 3Hydroxy-5 éthoxycarbonylméthoxy-7 isoflavone

Formule (I) avec :



On chauffe avec agitation pendant 6 heures sous re-
flux :

	50,8 g	dihydroxy-5,7 isoflavone
10	33,4 g	bromacétate d'éthyle
	41,5 g	carbonate de potassium anhydre
	500 ml	acétone sec

Le mélange est filtré à froid.

15 L'insoluble est lavé abondamment à l'eau froide pour
éliminer le carbonate et séché.

On obtient 56,7 g de produit.

En évaporant, sous pression réduite, la solution acé-
tonique, on isole encore 6,5 g du même composé.

L'ester est recristallisé dans l'acide acétique glacial.

20 PF = 174-175°C

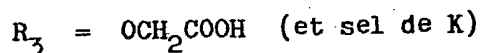
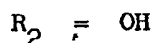
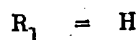
Analyse élémentaire :

	Calculé	:	67,06		4,70
$C_{19}H_{16}O_6$			% C		% H
	Trouvé	:	66,85		4,59

25 PM = 340

Exemple 4Hydroxy-5 carboxyméthoxy-7 isoflavone et son sel de potassium

Formule (I) avec :



5 On dissout à chaud 39 g d'ester précédent dans 400 ml d'acétone. On refroidit à 10°C, puis ajoute rapidement 175 ml de potasse méthanolique à 6 %. Tout se dissout, puis recristallise presque immédiatement.

10 On laisse réagir pendant 2 heures, puis filtre le sel dipotassique (formule (I) avec $R_1 = H$, $R_2 = OK$, $R_3 = OCH_2-COOK$).

Ce dernier est dissous dans 1,5 l d'eau. En laissant reposer cette solution, le sel monopotassique cristallise (formule (I) avec $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = OCH_2COOK$).

15 L'acide correspondant est obtenu avec un très bon rendement en acidifiant le mélange précédent. Il est recristallisé dans le diméthylformamide.

PF = 253-254°C

Analyse élémentaire :

20	$C_{17}H_{12}O_6$	Calculé	:	65,38	3,84
		○	% C	% H	
		Trouvé	:	65,25	3,79

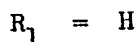
PM = 312

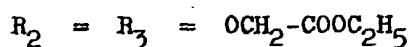
25 Les sels de sodium et de lithium peuvent être obtenus de la même manière, en remplaçant la potasse par la soude ou la lithine, ou par simple neutralisation d'une suspension de l'acide dans l'eau par la soude ou la lithine.

Exemple 5

Di-éthoxycarbonylméthoxy-5,7 isoflavone

Formule (I) avec :





On chauffe avec agitation pendant 70 heures à 60°C :

- 50,8 g dihydroxy-5,7 isoflavone
 66,8 g bromacétate d'éthyle
 5 93 g carbonate de potassium anhydre
 200 ml diméthylformamide sec

Le mélange est filtré et la solution de diméthylformamide est évaporée sous pression réduite. La masse huileuse est reprise par 200 ml d'alcool isopropylique chaud. En refroidissant, l'ester cristallise lentement (48 g).

PF = 84-85°C

La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince de gel de silice Kieselgel F 254 Merck avec comme éluant un mélange toluène-méthyléthylcétone- diméthylformamide-
 15 acide acétique (70-50-6-1,5 en volumes).

Analyse élémentaire :

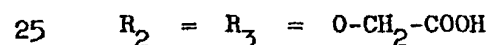
	Calculé :	64,79	5,16
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8$	% C		% H
	Trouvé :	64,60	5,25

20 PM = 426

Exemple 6

Di-carboxyméthoxy-5,7 isoflavone et ses sels alcalins

Formule (I) avec :



L'ester brut précédent est repris par 100 ml de méthanol et 160 ml de potasse à 10 %. On laisse reposer une nuit et reprend par 600 ml d'eau froide. Tout est soluble. En acidifiant par l'acide chlorhydrique 1/1, l'acide précipite.
 30

Il est recristallisé dans le diméthylformamide.

2190411

PF = 221°C

La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince de gel de silice Kieselgel F 254 Merck avec comme éluant un mélange chlorobenzène - acide acétique - méthanol - eau (30-30-5-6 en volumes).

5

Analyse élémentaire :

	Calculé	:	61,62		3,78
$C_{19}H_{14}O_8$			% C		% H
	Trouvé	:	61,42		3,85

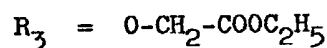
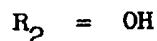
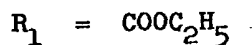
10

PM = 370

Les sels de sodium, lithium et potassium sont obtenus par neutralisation d'une solution de l'acide dans le mélange méthanol - eau. Ils sont facilement solubles dans l'eau.

Exemple 715 Ethoxycarbonyl-2 hydroxy-5 éthoxycarbonylméthoxy-7 isoflavone

Formule (I) avec :



20

Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 3 mais à partir de l'éthoxycarbonyl-2 dihydroxy-5,7 isoflavone.

L'ester est isolé avec un rendement de 82 %.

PF = 94-96°C

25

Analyse élémentaire :

	Calculé	:	64,08		4,85
$C_{22}H_{20}O_8$			% C		% H
	Trouvé	:	63,89		4,79

PM = 412

Exemple 8Carboxy-2 hydroxy-5 carboxyméthoxy-7 isoflavone et ses sels alcalins

Formule (I) avec :

- 5 $R_1 = \text{COOH}$ (et sels Na et K)
- $R_2 = \text{OH}$
- $R_3 = \text{OCH}_2\text{COOH}$ (et sels Na et K)

IO 45 g de l'ester précédent sont traités par 368 ml de potasse méthanolique à 6 %, à ébullition pendant 30 minutes.

En refroidissant, le sel dipotassique précipite.

L'alcool est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau et la solution obtenue est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1/1.

15 L'acide précipite (37,4 g). Il est recristallisé dans le butanol.

PF = 256-257°C.

Analyse élémentaire :

20	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_8$	Calculé	:	60,67	3,37
		% C			% H
		Trouvé	:	60,52	3,29

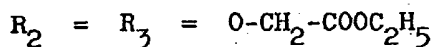
PM = 356

25 Les sels de sodium et de lithium peuvent être préparés par neutralisation d'une suspension de l'acide dans l'eau par la base correspondante et évaporation à sec de la solution aqueuse. Ils sont facilement solubles dans l'eau.

Exemple 9Ethoxycarbonyl-2 di-éthoxycarbonylméthoxy-5,7 isoflavone

Formule (I) avec :

- 30 $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$



5 Ce dérivé est obtenu par action d'au moins deux molécules de bromacétate d'éthyle sur une molécule d'éthoxycarbonyl-2 dihydroxy-5,7 isoflavone. Le mode opératoire est identique à celui décrit à l'exemple 1. Le temps de réaction est de 5 heures.

Le rendement en ester brut est de 79 %.

Il est recristallisé dans l'acide acétique glacial.

PF = 104°C

10 Sa pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince de gel de silice Kieselgel F 254 Merck avec comme éluant un mélange de chlorobenzène et d'acide acétique (85-15 en volumes).

Analyse élémentaire :

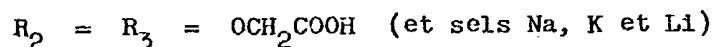
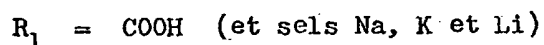
15	Calculé :	62,65	5,22
	$C_{25}H_{26}O_{10}$	% C	% H
	Trouvé :	62,56	5,24

PM = 498

Exemple 10

20 Carboxy-2 di-carboxyméthoxy-5,7 isoflavone et ses sels alcalins

Formule (I) avec :



25 28 g d'ester précédent sont dissous à chaud dans 90 ml de méthanol. On refroidit à 30°C et ajoute 146 ml de potasse méthanolique à 10 %. On porte à ébullition pendant 7 heures, laisse revenir à température ambiante et filtre le sel tripotassique (27,4 g).

30 En acidifiant une solution du sel de potassium dans l'eau, on précipite l'acide correspondant.

PF = 250°C

2190411

Sa pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince de gel de silice Kieselgel F 254 Merck avec comme éluant le mélange chlorobenzène - acide acétique - méthanol - eau (30-30-5-6 en volumes).

5 Analyse élémentaire :

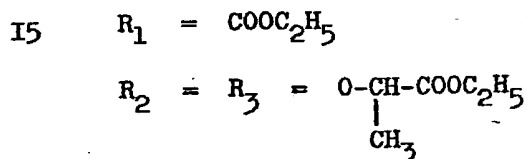
$C_{20}H_{14}O_{10}$	Calculé :	57,97	3,38
	% C	% H	
	Trouvé :	57,72	3,25

10 Les sels alcalins peuvent également être obtenus par neutralisation d'une suspension de l'acide dans l'eau par la base correspondante. Ils sont facilement solubles dans l'eau.

Exemple 11

Ethoxycarbonyl-2 di- α -éthoxycarbonyléthoxy-5,7 isoflavone

Formule (I) avec :



Le mode opératoire est identique à celui décrit dans l'exemple 5 avec, comme matières premières, l'éthoxycarbonyl-2 dihydroxy-5,7 isoflavone et l' α -bromopropionate d'éthyle.

20 La durée de réaction est de 20 heures.

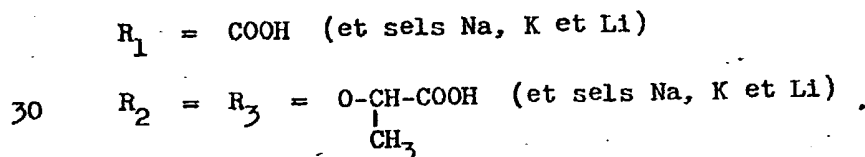
L'ester est obtenu sous forme d'une masse huileuse cristallisant très difficilement.

25 On est, en effet, en présence d'un mélange de deux diastéréoisomères (2 paires d'énantiomères) dont la séparation s'est avérée très difficile.

Exemple 12

Carboxy-2 di- α -carboxyéthoxy-5,7 isoflavone et ses sels alcalins

Formule (I) avec :



L'ester précédent est dissous dans le méthanol puis traité par la potasse méthanolique à 10 % à reflux. On agite pendant 1 heure puis distille le méthanol.

5 Le résidu est repris par l'eau puis acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré.

L'acide précipite sous forme huileuse.

Cette huile est dissoute dans l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée.

10 La carboxy-2 di- α -carboxyéthoxy-5,7 isoflavone est isolée sous forme d'un produit pulvérulent jaunâtre avec un excellent rendement.

La structure est confirmée par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire :

15 Analyse élémentaire :

$C_{22}H_{18}O_{10}$	Calculé :	59,73		4,07
	Trouvé :	59,65	% C	% H
				4,12

20 Les sels alcalins sont obtenus par neutralisation d'une solution de l'acide dans le méthanol par la base correspondante. On obtient, dans ces conditions, une cristallisation fractionnée des deux diastéréoisomères, l'un étant soluble dans le méthanol et l'autre l'étant peu.

Ces sels sont facilement solubles dans l'eau.

Exemple 13

25 Di-carboxyméthoxy-5,7 isoflavone

30 Ce diacide, décrit dans l'exemple 6, peut également être préparé par hydrolyse et décarboxylation de l'éthoxycarbonyl-2 di-éthoxycarbonylméthoxy-5,7 isoflavone, décrite dans l'exemple 9. La réaction se fait en une seule étape en employant la potasse aqueuse à 7 % comme agent d'hydrolyse et de décarboxylation selon le mode opératoire suivant :

35 On chauffe à reflux pendant 2 h 30 mn, 10 g d'ester en suspension dans 100 ml de potasse aqueuse à 7 %. La solution limpide obtenue est refroidie et acidifiée par l'acide chlorhydrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché.

On obtient 6,8 g de diacide brut qui, après recristallisation dans l'acide acétique glacial ou le diméthylformamide, est identique au produit pur obtenu dans l'exemple 6.

Propriétés pharmacologiques des composés

5 Ces nouveaux composés sont essentiellement des protecteurs vasculaires et ils ont en outre des effets antiphlogistiques et antiallergiques.

Deux composés ont été plus particulièrement étudiés, à savoir ceux des exemples 10 et 12 sous forme de sels trisodiques.

15 Les deux composés ont montré des propriétés pharmacologiques sensiblement identiques : à la dose de 1 mg/100 g et par jour, par voie orale, ces composés maintiennent l'intégrité des micro-vaisseaux, et en particulier des capillaires, des cobayes soumis à un régime de base synthétique dépourvu de facteur C₂ mais contenant une dose d'acide ascorbique suffisante correspondant à 1 mg/100 g de poids corporel et par jour.

Chez des cobayes normalement alimentés, l'administration intra-péritonéale de ces composés provoque une élévation de la résistance capillaire de type biphasique : soit d'abord une élévation précoce (6 heures), brève (24 heures) et d'intensité moyenne (élévation de 10 à 20 cm de mercure) suivie, 18 heures après, d'une nouvelle augmentation de longue durée (160 heures) et de forte intensité (élévation de 30 cm de mercure).

25 Les deux dérivés ont respectivement une toxicité aiguë, DL 50A, de 1,57 g/kg pour le dérivé à groupes oxyacétate de l'exemple 10 et de 1,69 g/kg pour le dérivé à groupes oxyisopropionate de l'exemple 12.

30 La toxicité à long terme montre qu'il n'y a pas accumulation.

Applications thérapeutiques des composés

Rétinopathie en général et diabétique en particulier

Purpuras

Maladies veineuses (varices, hémoroïdes)

35 Risques et conséquences vasculaires de l'hypertension, athérosclérose, hypercholestérolémie, hyperazotémie.

Scorbut

Oedèmes

Troubles des échanges hydro-salins, cellulaires et rénaux

Angines de poitrine et infarctus

5 Maladie de Barlow

Gastrites et ulcères gastro-duodénaux.

La dose efficace des composés suivant l'invention à administrer à l'homme est de 100 mg à 1 g de substance active par jour, en une ou plusieurs prises.

10 Etude pharmaceutique

Les compositions pharmaceutiques contenant comme substance active au moins un composé suivant l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes d'administration usuelles utilisables par la voie orale ou parentérale ou par application dans les yeux, telles que comprimés, granulés, solutions buvables et injectables, gouttes, collyres etc....

15

Ces compositions contiennent outre la substance active les supports et excipients habituels pharmaceutiquement acceptables et la substance active peut y être éventuellement associée à d'autres substances thérapeutiquement actives, telles que des hypotenseurs, des vitamines A, E, C, des diurétiques etc...

20

Etude clinique

Les composés des exemples 10 et 12 ont été essayés sur 7 cas de rétinite diabétique et sur 7 cas de rétinopathie non diabétique.

25

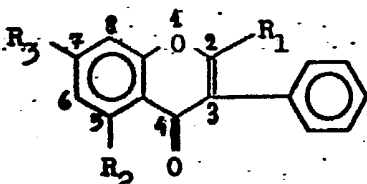
On a obtenu dans l'ensemble des résultats excellents : arrêt de l'évolution chez les diabétiques, amélioration, à des degrés divers, dans tous les cas de rétinopathie non diabétique.

30

Tous ces traitements ont été institués durant 10 jours à raison de 400 mg de la substance active par jour, par la voie veineuse.

REVENDECATIONS

1° Nouveaux dérivés isoflavoniques de formule générale :



(I)

dans laquelle :

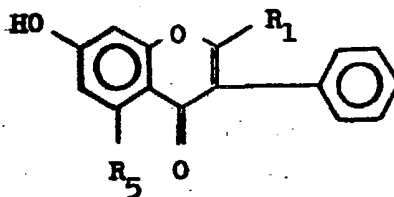
5

 $R_1 = \text{H ou } \text{COOR}_4$
 $R_2 = \text{H, OH, } \text{OCH}_2\text{COOR}_4, \text{ } \text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOR}_4 \text{ ou } \text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{COOR}_4$
 $R_3 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{COOR}_4, \text{ } \text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOR}_4 \text{ ou } \text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{COOR}_4$

les R_4 identiques ou différents = H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , Na, K ou Li, avec cette restriction que si R_1 est H, R_2 est différent de H.

10

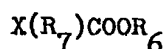
2° Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense, à chaud, une isoflavone hydroxylée de formule :



(II)

15

dans laquelle $R_5 = \text{H ou OH}$ (avec cette restriction que si R_1 est H, R_5 est différent de H), avec un ester α -halogéné de formule :



(III)

dans laquelle :

X = Cl ou Br

$R_6 = CH_3$, C_2H_5 ou C_3H_7 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ CH_3 \end{array}$

5 $R_7 = -CH_2-$, $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ CH_3 \end{array}$ ou $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ CH_3 \end{array}$

dans un solvant, en présence d'un agent alcalin, la température de réaction étant inférieure à la température de décomposition du produit final et le temps de réaction étant de quelques heures à quelques dizaines d'heures, pour obtenir un ester de la formule (I) dans laquelle $R_4 = CH_3$, C_2H_5 ou C_3H_7 , que l'on hydrolyse au moyen d'un agent alcalin et dans un solvant, pour le transformer en sel alcalin, que l'on acidifie dans le mélange réactionnel pour obtenir l'acide correspondant de la formule (I) dans laquelle $R_4 = H$, acide que l'on sépare et purifie par recristallisation, et que l'on neutralise par une base appropriée, pour obtenir un sel de la formule (I), dans laquelle $R_4 = Na, K$ ou Li .

3° Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que, pour obtenir un composé de la formule (I), dans laquelle R_2 est différent de H ou de OH, on choisit un composé de départ de la formule (II), dans laquelle R_5 est OH, et on fait réagir une mole du composé (II) avec au moins deux moles du composé de formule (III).

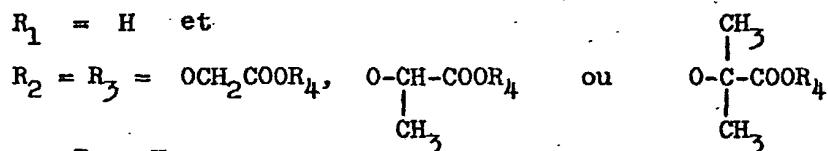
4° Compositions pharmaceutiques ayant un effet de protecteur vasculaire et utiles notamment pour le traitement des rétinopathies, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un composé suivant la revendication 1 comme substance active et les supports et excipients habituels pharmaceutiquement acceptables.

5° Compositions pharmaceutiques suivant la revendication 4, caractérisées en ce qu'elles contiennent, en association avec les composés suivant la revendication 1, d'autres substances thérapeutiquement actives.

5 6° Utilisation d'au moins un composé suivant la revendication 1 comme médicament ayant un effet de protecteur vasculaire, éventuellement en association avec d'autres substances thérapeutiquement actives et conjointement avec les supports et excipients pharmaceutiquement acceptables, dans des compositions pharmaceutiques utiles notamment pour le traitement des rétinopathies, des maladies veineuses, des purpuras, des oedèmes, de l'athérosclérose.

10 7° Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, de la formule (I) dans laquelle :

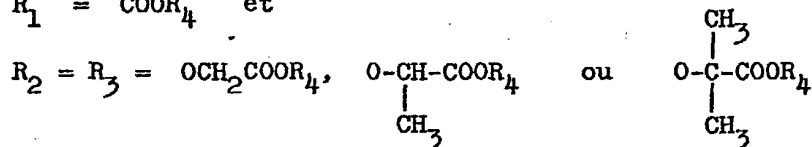
$$R_1 = H \text{ et}$$



$$\text{avec } R_4 = H$$

15 caractérisé par l'hydrolyse et la décarboxylation simultanée à chaud au moyen de la potasse aqueuse du composé de formule (I) dans laquelle :

$$R_1 = COOR_4 \text{ et}$$



avec $R_4 = CH_3, C_2H_5$ ou C_3H_7 , puis par l'acidification à froid du sel potassique formé.